

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 1971-1972

N°

THÈSE

60

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Anas FASSI-FIHRI

Né le 12 Mai 1939, à El Jadida (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

**A PROPOS D'UN CAS
DE NÉPHROPATHIE GOUTTEUSE PRÊCOCE**

Président : Mr. Paul RAMBERT, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1971

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 1971-1972

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

Anas FASSI-FIHRI

Né le 12 Mai 1939, à El Jadida (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

**A PROPOS D'UN CAS
DE NÉPHROPATHIE GOUTTEUSE PRÉCOCE**

Président : Mr. Paul RAMBERT, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1971

UNIVERSITE DE PARIS VI
FACULTE DE MEDICINE PITE-SALPETRIERE

ANNEE 1971-1972

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDICINE

(Diplôme d'Etat)

par

Anna FASSI-FIHRI

N° 12 101 125, 477 (Section Chirurgie)



A PROPOS D'UN CAS
DE NEPHROPATHIE GOUTTEUSE PRECOCE

Président : M. Paul RAYMOND, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1971

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE,

à qui je dois d'être Médecin.

A MA MÈRE,

A MES FRÈRE ET SOEURS,

A LA MÉMOIRE DE MA SOEUR TOMA,

A MA FAMILLE ET A MES AMIS,

en témoignage d'affection et
de reconnaissance.

A MON MAÎTRE,

Monsieur le Professeur Paul RAMBERT

qui nous a fait le grand
honneur de présider notre
jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé Francis THERVET

qui m'a inspiré cette thèse
et à qui j'exprime ma pro-
fonde reconnaissance pour
son enseignement, ses con-
seils, la bienveillance
qu'il m'a toujours témoignée
et pour la confiance dont il
m'a honoré.

A MES MAÎTRES de la FACULTÉ de MÉDECINE
de PARIS et de PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

en témoignage de reconnaissance et de gratitude
pour tout l'enseignement
qu'ils m'ont prodigué.

A Monsieur le Docteur Bernard FORETTE

dont l'aide précieuse
était indispensable à
l'élaboration de cette
thèse.

Qu'il veuille bien recevoir
ici mon sincère remercie-
ment et mon entière grati-
tude.

A mon ami,

Monsieur le Docteur Abdelali AMMOUMI

DE NÉPHROPATHIE GOUTTEUSE PRÉCOCE



INTRODUCTION

La présentation d'un cas de néphropathie goutteuse précoce chez un sujet jeune nous amène à revoir les liens entre le rein et les hyperuricémies goutteuses ou non, à la lumière de faits expérimentaux, pharmacologiques, anatomo-pathologiques, ou d'observations publiées dans la littérature.

Le plan de cette étude s'établit ainsi :

- Observation résumée.
 - Rappel des notions actuelles sur le rein et les hyperuricémies.
 - Particularités de notre observation et essai d'interprétation.
 - Conclusions.
-

OBSERVATION R É S U M É E

I - HISTOIRE DE LA MALADIE.

Mr. D. P..., âgé de 23 ans, habitant Le Havre, coiffeur à Paris depuis Janvier 1971, est hospitalisé le 10-4-1971 dans le service de notre Maître, Monsieur le Professeur RAMBERT, pour une arthrite du pied gauche. Ce jeune homme a une protéinurie connue depuis l'âge de 9 ans, décelée au cours d'un bilan pré-opératoire pour appendicectomie. La protéinurie a été confirmée dans le service et s'élevait, en Avril 1971, à 2,8 g par 24 heures.

Depuis le début de 1969, le malade a des crises douloureuses articulaires d'aspect inflammatoire, de brève durée (quelques jours), atteignant le talon, les médio-tarsiennes ou les genoux. Un bilan avait été fait à l'hôpital du Havre, orienté essentiellement vers le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu, qui avait pu être récusé devant la négativité de tous les examens. Une recherche d'anticorps anti-DNA avait été également négative.

II - ANTÉCÉDENTS.

1)- Personnels.

On note (en dehors de l'appendicectomie à 9 ans) :

- Diphtérie à l'âge de 2 ans.

- Intervention pour déviation de la cloison nasale un mois après l'appendicectomie.

- Fin Avril 1970, le jeune homme entre à l'hôpital du Havre pour des crises douloureuses articulaires. Au cours de cette hospitalisation, la protéinurie est à 1 à 2 g/24 h., avec des hématuries microscopiques entre 8.000 et 12.000 par minute. L'abdomen sans préparation et l'urographie intraveineuse n'ont pas montré d'image de lithiase ni radio-opaque ni radio-transparente, mais seulement une asymétrie rénale : en effet, le rein droit est plus petit que le gauche.

2)- Familiaux.

Il n'y a ni lithiase urinaire ni goutte dans la famille.

- Signalons cependant qu'un seul dosage d'acide urique sanguin a donné des chiffres élevés chez la mère (74 mg/l en Septembre 1968) et chez le frère (75 mg/l en Novembre 1970).

- Une nièce a une protéinurie avec des examens positifs depuis Janvier 1971.

III - L'INTERROGATOIRE

révèle que la crise douloureuse est apparue le 9 Avril 1971 au matin. Le malade ressent une douleur d'intensité moyenne sur le bord externe du pied gauche. La douleur se calme au bout de quelques heures de marche.

La douleur réapparaît le soir un peu plus étendue sur le dos du pied. Malgré un traitement symptomatique, elle ne se calme pas et augmente au contraire pendant la nuit, devenant pulsatile et

insomniente.

Le matin, le pied est tuméfié, tendu, rouge, chaud et très douloureux. Le sujet précise, en outre, que le syndrome inflammatoire intéresse la cheville, les articulations tarso-métatarsiennes et métatarso-phalangiennes, mais épargne totalement les orteils. L'impotence fonctionnelle est absolue. La température est normale. Par ailleurs, le malade signale parfois des lombalgies le soir.

IV - L'EXAMEN CLINIQUE

est normal ; surtout :

pas de tophi ni nodules,
pas de splénomégalie,
pas d'hypertension, T.A. : 14/8,
pas de signes neurologiques.

On note seulement une hyperlaxité ligamentaire spectaculaire au niveau des doigts.

V - EXAMENS BIOLOGIQUES.

Différents examens ont été pratiqués.

Si la glycémie, les ionogrammes sanguin et urinaire, la calcémie, la phosphorémie, la fibrinémie, les antistreptolysines sont normaux et si la recherche de streptocoque hémolytique au prélèvement de gorge, le Latex et le Waaler Rose sont négatifs, d'autres examens (en dehors de la protéinurie) montrent les chiffres suivants :

- G.R. : 5.500.000 / mm³ - G.B. : 11.600 / mm³
Polynucléaires neutrophiles : 76 %
- V.S. : 54 mm. à la 1ère heure
83 mm à la 2ème heure
- Urée sanguine : 0,42 g/l
- Electrophorèse : α_2 globulines à 15 %.

- H.L.M. : Hématies : 46.300 / mn
Leucocytes : 2.000 / mn
- Clearance de l'urée : 33 ml/mn
- Clearance de la créatinine : 77 ml/mn
- Créatinine sanguine : 13 mg/l
- Uricémies : 102, 116, 114, 140, 148, 120, 124,
112 mg/l.
- Uraturies : 460, 600, 480, 380, 480, 570 mg/l
(avec une diurèse entre 1 et 1,5 l/24 h.)
- pH urinaire : 5,1
- Clearance de l'acide urique : 5 ml/mn

La colchicine (3 mg le 1er jour) a fait disparaître complètement la crise douloureuse articulaire du pied gauche, laquelle avait d'ailleurs nettement rétrocedé sous l'effet du Glifanan. La colchicothérapie a été évidemment poursuivie à la dose de 1 mg/jour, à laquelle on a associé, le 25 Mai 1971, l'Allopurinol et la cure de diurèse.

VI - L'EXAMEN HISTOLOGIQUE.

La ponction-biopsie rénale a confirmé la néphropathie goutteuse en montrant une prédominance des lésions de l'interstitium sur les discrètes lésions glomérulaires. En effet :

- Il y a 8 glomérules dont 2 sont en pain à cacher.

• Les glomérules restants sont sensiblement normaux, en dehors d'une discrète ischémie de quelques parois.

• Les capsules de Bowman sont épaissies.

- Il y a quelques zones limitées de sclérose interstitielle où les tubes sont atrophiques.

- Les artères et les artérioles sont normales.

- Le violet de Paris est négatif.

- En immuno-histologie, il a été décelé une fixation dispersée de sérum anti-IgM, sans caractère pathologique certain. Il n'y a pas de fixation de sérums anti-IgA, IgG, ni albumine, ni fibrinogène.

Au total :

1)- lésions glomérulaires minimales associant de discrètes lésions ischémiques ;

2)- des lésions limitées de néphrite interstitielle.

Il semble donc que les seules lésions remarquables soient une néphrite interstitielle. Les discrètes altérations glomérulaires sont apparemment secondaires aux lésions interstitielles. En tout cas, il n'y a pas de glomérulopathie définie. Cet aspect histologique est celui qu'on rencontre le plus souvent dans les néphropathies goutteuses.

VII - L'EFFET THERAPEUTIQUE.

Afin d'obtenir une baisse durable de l'hyperuricémie et d'éviter l'extension des lésions rénales, le malade a été mis à l'Allopurinol le 25-5-1971 (à la dose de 100 mg./jour les 8 premiers jours, puis à 200 les 8 jours suivants, enfin à 300 mg/jour jusqu'au 14-6-1971 où l'on est passé à 400 mg/jour), associé à la Colchicine que l'on n'avait évidemment pas interrompue, au régime et à la cure de diurèse.

Du point de vue évolutif, on constate le 14-6-1971 :

1)- Sur le plan biologique :

- une baisse importante de l'hyperuricémie, puisqu'elle est passée de 112 mg/l le 6-5-1971 à 79 mg/l ;

- une urée sanguine à 0,32 g/l ;

- mais la protéinurie persiste à 2 g/l ou 2,6 g/24 h..

2)- Sur le plan clinique :

- La tolérance médicamenteuse est bonne : pas d'éruption, pas de nausée ni de majoration des brûlures gastriques.

- Le sujet n'a présenté qu'une seule crise douloureuse du pied droit, mais plus brève que les autres

Au total :

Il s'agit d'une néphropathie goutteuse interstitielle chez un sujet jeune, manifestée par une protéinurie isolée à l'âge de 9 ans ; les crises douloureuses n'ayant eu lieu que 12 ans après cette découverte fortuite, affection paraissant bien réagir sous Allopurinol et cure de diurèse, étant donné la baisse de l'hyperuricémie et le chiffre normal de l'urée sanguine.

Certes, la protéinurie persiste et reste pratiquement au même taux, mais nous n'avons pas assez de recul pour voir l'effet de la thérapeutique sur les signes urinaires, étant donné que les derniers contrôles ont eu lieu seulement 20 jours (dont 3 à la dose de 300 mg/jour) sous traitement par l'Allopurinol associé à la cure de diurèse.

NOTIONS ACTUELLES SUR LE REIN ET LES HYPERURICÉMIES

La présence, chez des sujets hyperuricémiques, de signes d'atteinte rénale est connue depuis plus d'un siècle. S'il est, en effet, établi par la plupart des auteurs que l'hyperuricémie entraîne des lésions rénales et réciproquement, des discussions persistent quant au rôle de l'excrétion rénale dans l'hyperuricémie dite primaire ou idiopathique.

Par ailleurs, si la filiation hyperuricémie - rein ne se discute pas dans les dysenzymoses, qu'il s'agisse du syndrome de Lesch et Nyhan ou des déficits partiels en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase, ces hyperuricémies enzymopathiques ont mis en lumière la nécessité de réviser notre façon de considérer la génétique, la thérapeutique et même, dans certains cas, la clinique des hyperuricémies.

Notre étude comprend :

I- Essai de reproduction expérimentale chez l'animal des lésions rénales observées chez les goutteux.

II- Principales formes cliniques où existent à la fois une hyperuricémie et une néphropathie.

- A)- Néphropathies d'origine hyperuricémique ;
- B)- Hyperuricémies d'origine rénale ;
- C)- Hyperuricémies enzymopathiques ;
- D)- Formes particulières.

III- Place respective de l'HTA, de l'insuffi-

sance rénale et de l'infection urinaire rencontrées chez les goutteux.

IV- Rôle de l'excrétion rénale dans la dyspurie primaire.

V- Essai de déduction thérapeutique.

o o

I - ESSAI DE REPRODUCTION EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL DES LÉSIONS RÉNALES OBSERVÉES CHEZ LES GOUTTEUX.

Les animaux qui ont été les plus utilisés par les expérimentateurs sont le lapin, le chien et le rat (92, 30, 31).

- Utilisant des lapins, SMITH et LEE (92) injectent par voie intraveineuse des doses importantes de l'ordre de 0,5 à 1 g/kg d'urate de lithium, puis font une microdissection rénale. Les lésions prédominent sur la partie initiale du tube collecteur et non sur la branche ascendante de l'anse de Henlé et le tube contourné distal, comme ceci avait été observé auparavant.

- DUNCAN et al. (30) utilisent des rats et des chiens auxquels ils perfusent une solution d'acide urique (35 mg/ml).

. Chez les chiens, pour des doses quotidiennes de 40 à 100 mg/kg/j., ils ont observé quelques cristaux tubulaires avec des dilatations qui suggéreraient l'existence d'un blocage, un aplatissement de l'épithélium tubulaire et une dilatation glomérulaire.

. Chez les rats, les expérimentateurs étaient obligés de perfuser des doses quotidiennes proportionnellement plus grandes que chez le chien, de l'ordre de 150 à 1.000 mg/kg/j., pour provoquer un blocage des tubes collecteurs et surtout des tubes contournés distaux par précipitation uratique, ainsi qu'une dilatation des parties proximales du tube.

Les expérimentateurs signalent que les cellules épithéliales en amont se vacuolisent et se nécrosent.

Il faut, par ailleurs, remarquer dans cette expérimentation (30) l'importance de la durée de l'hyperuricémie. Ainsi, ces auteurs (30) signalent que, chez le chien, des injections isolées de 100 mg/

kg n'entraînent pas de lésions, celles-ci n'étant obtenues que par des séries d'injections quotidiennes de 40 mg/kg/jour. Les essais d'obtention d'une hyperuricémie prolongée et stable par administration de Chlorothiazide ont échoué, probablement parce que l'acide urique, éventuellement retenu, était détruit par l'uricase hépatique du chien.

Pour les auteurs, ces études permettent de penser que les lésions du rein goutteux chez l'homme proviendraient de dépôts de cristaux uratiques plutôt que de l'effet toxique de l'acide urique sur les cellules. Les lésions interstitielles et la pyélonéphrite seraient secondaires à ces dépôts uratiques et certains aspects anatomo-pathologiques traduiraient des réactions autour d'anciens corps étrangers. Les lésions vasculaires demeurent inexplicées, mais ne semblent pas prédominantes.

CAMUS (9) fait d'ailleurs remarquer que, chez l'homme, des expériences similaires à celles de DUNCAN et al. (30) ont entraîné une légère insuffisance rénale passagère, ce qui semble confirmer que la lésion rénale initiale est liée surtout à des obstructions tubulaires.

- EPSTEIN et PIGEON (31) ont étudié la répartition des urates dans les reins de chiens qui recevaient des doses variables d'urate de lithium en perfusion veineuse. En anti-diurèse, la concentration d'urate s'accroît d'autant plus qu'on s'approche de la papille, et si l'on a perfusé d'importantes doses, la concentration dans la papille atteint ou même dépasse celle de l'urine. L'accumulation des urates dans la médullaire rénale est sensiblement proportionnelle à la concentration plasmatique d'acide urique. L'administration de mannitol ou l'hyperhydratation diminue cette accumulation. Au cours de ces expériences, le pouvoir de concentration du rein ne change pas de façon significative.

Au total :

On voit qu'à travers ces expérimentations, si l'on a pu obtenir des lésions rénales qui rappellent un peu les lésions observées dans la goutte primaire humaine, on ne peut considérer ces expériences comme le reflet fidèle de ce qui se passe chez l'homme. La difficulté de la reproduction expérimentale de la maladie goutteuse humaine réside dans le fait qu'il est pratiquement impossible d'obtenir des hyperuricémies durant des années chez les animaux de laboratoire. Le recours à des inhibiteurs de l'uricase, associés à un régime hyperpurinique, ou à une néphrectomie unilatérale, pourrait peut-être le permettre. Mais l'on voit alors l'importance des artifices auxquels il faut recourir pour reproduire les lésions rénales goutteuses humaines chez l'animal.

II - PRINCIPALES FORMES CLINIQUES QU'EXISTENT A LA FOIS UNE HYPERURICÉMIE ET UNE NÉPHROPATHIE.

Le plan est le suivant :

A)- Néphropathies d'origine hyperuricémique :

1)- Lithiase urique.

- a)- Fréquence
- b)- Pathogénie
- c)- Evolution.

2)- Néphropathies interstitielles.

a)- Symptomatologie :

- Protéinurie
- Hématurie microscopique
- Leucocyturie pathologique
- Rareté de l'acidose hyperchlorémique
- Hypo-ammoniurie
- Acidité urinaire
- Rareté de l'HTA
- Lenteur d'évolution.

b)- Histologie

c)- Pathogénie

3)- Néphropathie glomérulaire.

B)- Hyperuricémies d'origine rénale.

1)- Pharmacologiques

2)- HTA

3)- Insuffisance rénale chronique

4)- Certaines malformations rénales avec ou sans pyélonéphrite chronique

5)- Néphrectomie.

C)- Hyperuricémies enzymopathiques :

- 1)- Syndrome de Lesch et Nyhan.
- 2)- Formes frustes de déficit en HGPRTase.

D)- Formes particulières :

- 1)- Formes trompeuses ou atypiques.
- 2)- Cas difficiles à classer.

A)- NEPHROPATHIES D'ORIGINE HYPERURICÉMIQUE.

1)- Lithiase urique.

a)- Fréquence.

Elle est diversement appréciée, probablement du fait que certains auteurs prennent pour critère la seule cristallurie, alors que d'autres exigent la colique néphrétique.

BARTELS et MATOSSIAN (7) la chiffrent à 10,5 % sur une étude comportant 231 goutteux. THOMPSON et al. (97) observent chez 11 % de leurs 64 goutteux la survenue de lithiase urique chez ces malades qui étaient sous traitement uricosurique. LOUYOT et al. (55) trouvent 15 fois des antécédents de colique néphrétique chez 150 goutteux.

GUTMAN (36) distingue les goutteux hyperexcréteurs des normo-excréteurs, et estime ainsi la fréquence de lithiase urique à 40 % chez les premiers contre 20 % chez les seconds.

FORETTE (32), étudiant 189 cas de goutte, trouve chez 63 d'entre eux (donc 33 %), des antécédents de lithiase ou de colique néphrétique, tout en signalant que, d'une part, il les observe environ 2 fois plus dans le groupe qui n'est pas atteint d'insuffisance rénale (55 fois sur 147, donc 37 %) que dans l'autre groupe (8 fois sur 42, soit 19 %) et, d'autre part, 3 seulement parmi les 11 malades dont l'insuffisance rénale est secondaire à la goutte ont des antécédents de colique néphrétique.

RAPADO (72), analysant 300 cas de goutte, trouve 23 % d'antécédents familiaux de lithiase urique, 35,4 % d'antécédents personnels de lithiase urique ou de colique néphrétique et l'existence de lithiase urique dans 22,3 % des cas.

Dans une étude récente portant sur 50 sujets

hyperuricémiques, âgés de 17 à 34 ans, HENNINGES et MERTZ (40) trouvent 8 fois des antécédents de colique néphrétique. Ils citent MERTZ qui estimait en 1968 la fréquence de la lithiase urique à 10 à 20 % des goutteux.

La fréquence des accidents lithiasiques est, en outre, variable selon les populations : si elle est estimée à 10 % aux Etats-Unis, elle atteint 15 % en Europe, et la plupart des auteurs la fixent en France entre 20 et 23 % (les chiffres extrêmes étant 25 % pour LAGRUE et MENARD (49) et 14 % pour Y. du LAC (47)).

b)- Pathogénie.

Le risque de lithiase urique est 1.000 fois plus grand chez le goutteux que dans la population générale, et ce risque est encore plus important si le goutteux est hyperexcréteur (39).

Le mécanisme de la précipitation calculéuse est encore discuté et reste mystérieux. En effet, si l'hyperuricurie au-dessus de 800 mg/24 h. peut favoriser la précipitation de l'acide urique, elle est inconstante et n'est présente que chez environ 30 % des sujets atteints de goutte primitive (37, 49, 83), et si l'augmentation des mucoprotéines urinaires, observée dans la goutte par THOMAS et al. (96), peut expliquer la survenue de lithiase urique par la participation des mucoprotéines à la formation de la trame protéique des calculs, le facteur le plus constant, le plus important dans la genèse de cette lithiase est sans aucun doute l'acidité urinaire avec pH inférieur à 5,5 (49). Ceci est d'ailleurs confirmé par le fait qu'il existe des lithiases uriques sans hyperuricémie, mais avec pH urinaire acide (83).

c)- Evolution.

Généralement bien supportée, la lithiase urique peut cependant donner des complications qui sont : soit l'anurie (75), soit l'atrophie rénale unilaté-

rale, soit la pyélonéphrite chronique encore appelée néphrite interstitielle chronique.

Les lithiases uriques dites "malignes" existent dans un pourcentage heureusement faible, mais LEGRAIN et FOGLIERINI (52) notent 5 cas mortels des 8 lithiases malignes qu'ils ont rapportées en 1961, et LEGRAIN signale, dans une discussion sur les rapports de la goutte et des néphropathies dans laquelle ont participé RICHET et al. (77), avoir observé plus de 20 cas de lithiasse urique rapidement mortelle par suite d'un accident septique parfois révélateur de l'affection.

2)- Les néphropathies interstitielles.

La plupart des auteurs (1, 35, 71, 77) distinguent la néphrite interstitielle post-lithiasique de celle qui survient sans obstacle défini. En outre, il n'y a, le plus souvent, aucun antécédent lithiasique (20, 12, 71).

a)- Symptomatologie.

- Protéinurie :

Beaucoup insistent sur sa fréquence (1, 71, 74, 75, 76).

• RICHET et al. (76) trouvent une protéinurie supérieure à 3 g/l chez 12 malades qu'ils classent dans la néphropathie glomérulaire confirmée histologiquement chez 4 d'entre eux.

• LOUYOT et al. (55) observent une protéinurie modérée chez 63 des 150 gouteux étudiés (soit 42 %).

• SEEGMILLER et FRAZIER (88) estiment sa fréquence à 20 à 40 %.

• DELBARRE et al. (21) signalent sa présence chez 18 malades (soit 11,4 % des 158 gouteux).

. RAPADO (72) trouve une albuminurie chez 50 des 278 goutteux (soit 17,9 %).

. FORETTE (32) trouve une albuminurie intermittente ou permanente chez 23 de ses 189 malades (soit 12,2 %). Il précise qu'elle est plus fréquente en cas d'insuffisance rénale : ainsi, il la trouve dans ce cas 14 fois sur 42, soit 33,5 %, alors qu'elle n'est, chez les goutteux sans insuffisance rénale, que dans un pourcentage de 6,1 %. La différence est très significative ($P < 0,0001$).

Plusieurs auteurs insistent sur le caractère trompeur ou sur la fréquence de la protéinurie chez l'adolescent ou l'adulte jeune (40, 58).

- Hématurie microscopique :

. DELBARRE et al. (21) la trouvent dans 6,3 % des 158 goutteux.

. RAPADO (72) trouve 93 cas d'hématurie (soit 33,4 % des 278 goutteux étudiés).

- Leucocyturie pathologique :

Elle est diversement appréciée et va de 9,4 % pour DELBARRE et al. (21) à 41 % pour RAPADO (72). FORETTE (32) trouve une leucocyturie ou une microhématurie supérieures à 3.000/mn dans 34 cas (soit 18 %) dont 15 sur 42 insuffisants rénaux (soit 36 %) et 19 dans l'autre groupe (soit 19/147 : 13 %) avec une différence significative ($P < 0,05$).

- Rareté de l'acidose hyperchlorémique (71, 74, 75).

- Hypoammoniurie (39, 49).

- Acidité urinaire (28).

- Rareté de l'HTA (49, 58).

- Lenteur d'évolution (35, 74).

b)- Histologie

Les lésions rénales histologiques typiques consistent en une sclérose interstitielle intense, diffuse ou localisée autour des foyers d'atrophie tubulaire, et une infiltration inflammatoire interstitielle généralement discrète (28), souvent localisée autour des zones d'atrophie ou de dilatation ou de dépôt brunâtre intra-épithélial de l'anse de Henlé (34).

Si la présence de tophi et si la disposition particulière de l'inflammation constituent le fait le plus évocateur du "véritable rein goutteux" (71, 64), on ne peut éliminer le type de néphropathie interstitielle avec dépôts uratiques, sur l'absence des deux constatations histologiques. En effet, si cet aspect est fréquemment retrouvé sur des pièces de nécropsie : 162 fois sur 164 reins examinés par TALBOTT et TERPLAN (cités par PRUNIER (71)), les tophi sont rarement retrouvés à la biopsie : c'est ainsi que DELBARRE et al. (28) ne les observent que dans 2 des 14 biopsies qu'ils ont étudiées.

Cet avantage qu'a l'autopsie sur la biopsie vient du fait que les dépôts sont le plus fréquemment de localisation essentiellement médullaire, peu accessible à la ponction-biopsie rénale (12).

c)- Pathogénie

Du point de vue pathogénique, à la lumière des faits expérimentaux décrits chez l'animal par DUNCAN et al. (30) et par EPSTEIN et PIGEON (31), la lésion rénale initiale semble être liée surtout à des obstructions tubulaires qui sont sous la dépendance de la concentration en acide urique (30).

Cependant, certains auteurs (64, 88) insistent sur le dépôt interstitiel plutôt que sur le dépôt intratubulaire. Pour MUNCK (64), ce dernier ne traduit qu'une excrétion augmentée et peut se voir chez des non-goutteux, alors que le dépôt uratique inters-

titiel est caractéristique par sa formation expliquée par la sédimentation directe des urates du secteur interstitiel qui en est saturé.

SEEGMILLER et FRAZIER (88), par une étude de la diffraction aux rayons X, montrent que les cristaux des tophi ou de l'interstitium rénal des goutteux, sont constitués d'urate de sodium concentré au niveau de la pyramide. Il n'y a pas, pour ces auteurs, de dépôt d'urate dans les tubes.

Pour GONICK et al. (34) qui ont étudié 28 biopsies et 42 autopsies, les tophi ne semblent pas être à l'origine de la néphropathie. Ils se basent sur le fait que le tube distal n'est pas dilaté comme il aurait dû d'être s'il y avait un mécanisme obstructif. Pour eux, la lésion initiale la plus fréquente semble être une augmentation de l'acide ribonucléique dans les cellules de l'anse de Henlé qui est atrophique et pigmentée. Ils attribuent cette augmentation à un effet de l'élévation du taux d'acide urique dans le filtrat glomérulaire. L'atrophie et la pigmentation semblent être donc une réaction du rein à l'augmentation de la quantité d'acide urique filtré. Ces lésions, auxquelles s'associe l'hyperplasie des tubes collecteurs qu'ils ont observée, sont particulières mais aspécifiques.

Pour ces auteurs, l'inflammation interstitielle est plus une manifestation dégénérative non spécifique plutôt qu'un processus infectieux.

3)- Néphropathie glomérulaire.

Son existence a été soulevée par le fait que certains goutteux ont une symptomatologie clinique évoquant une atteinte glomérulaire ou une prédominance des lésions glomérulaires à l'examen histologique (34, 55, 76).

Le problème qui se pose ici ne concerne évidem-

ment pas les lésions glomérulaires secondaires à l'atteinte interstitielle.

DE MONTERA et al. (76), étudiant 23 malades atteints de goutte, ont rapporté 12 cas où les signes cliniques étaient en faveur d'une néphropathie glomérulaire par l'existence d'une protéinurie entre 4 et 6 g /24 h. et une hématurie dépassant la leucocyturie. Chez ces 12 goutteux, 4 ponctions-biopsies rénales pratiquées qui, si elles ont pu mettre en évidence des lésions glomérulaires prédominantes sur les lésions interstitielles, n'ont pas permis d'individualiser un type particulier de glomérulopathie, comme il existe par exemple dans la glomérulopathie diabétique de Kimmelstiel et Wilson. En effet, aucune affinité tinctoriale ni aucune morphologie particulière n'ont pu être observées par ces auteurs.

Les lésions histologiques consistaient en :

- glomérules en pains à cacheter, surtout une sclérose ou hyalinose glomérulaire, accompagnées dans 3 biopsies sur 4 de lésions artériolaires avec épaississement des parois, d'endartérite et de hyalinose sous-intimale,

- Contrastant avec la discrétion des lésions des tubes et de l'interstitium qui sont même normaux dans le 4ème prélèvement où il n'existe que des lésions glomérulaires isolées sans lésions vasculaires.

B)- HYPERURICÉMIES D'ORIGINE RÉNALE.

1)- Pharmacologiques.

Certains produits, médicamenteux ou non, entraînent une hyperuricémie par diminution de l'urico-sécrétion tubulaire dont l'existence a été prouvée par GUTMAN et collaborateurs (38) :

- L'aspirine à une dose inférieure à 3 g/jour (101).

- L'acide β -hydroxybutyrique IV (33).

- L'acide pyrazinoïque ou pyrazinamide (utilisé comme anti-tuberculeux dans certains pays), qui s'est révélé être un inhibiteur spécifique de l'urico-sécrétion tubulaire (100, 94, 39).

- Certains diurétiques :

- BRYANT et al. (8) ont obtenu, par l'administration de chlorthalidone chez 62 hypertendus, une augmentation de l'uricémie moyenne de $1,31 \text{ mg/100 ml} \pm 1,29$.

- Parmi les 47 % des 217 hypertendus de CANNON et al. (10), l'hyperuricémie est plus élevée chez les sujets traités par les diurétiques surtout thiazidiques.

- Dans le groupe de 40 hypertendus à fonction rénale normale, LAGRUE et al. (50) ont observé une augmentation de l'uricémie moyenne, qui était initialement de $61,8 \pm 13,3 \text{ mg/l}$ à $88,3 \pm 9,25 \text{ mg/l}$ sous l'effet d'un traitement diurétique durant 4 à 18 mois. L'association de l'urico-éliminateur qu'est la benzdolone, normalise l'uricémie.

- Si l'acide éthacrynique semble agir par action indirecte grâce à la déplétion sodée (93) (l'uricémie est descendue à $42 \mu\text{g/mn}$ dans le groupe non soumis à une perfusion salée, alors qu'elle est restée

pratiquement inchangée dans le groupe dont les pertes urinaires ont été compensées par la perfusion), d'autres diurétiques, et notamment le chlorothiazide (2), semblent agir par inhibition de l'urico-sécrétion tubulaire.

2)- Hypertension artérielle.

- Parmi les 400 hypertendus de KINSEY et al. (45), 14 (soit 3,5 %) ont eu des crises de goutte et l'uricémie est supérieure à 6 mg/100 ml chez 52 % des 169 hommes.

- RYCKEWAERT et al. (87), n'ayant retenu que 51 hypertendus non soumis à aucune médication hyperuricémiante, ont trouvé une uricémie plus élevée que celle de 32 témoins, même dans 3 des 16 cas où la clearance de l'urée était supérieure à 70 ml/mn. Ils invoquent, pour expliquer l'hyperuricémie, un déficit des fonctions rénales, même si les épreuves fonctionnelles sont normales, alors que CANNON et al. (10) l'attribuent à l'hyperlactacidémie.

3)- Insuffisance rénale chronique.

Elle est en cause chez 8,5 % des 189 gouteux de FORETTE (32), et 20,5 % des 200 cas d'hyperuricémie (dont 24 sont gouteux) de PAULUS et al. (68) sont dus à l'hyperazotémie.

Cependant, RICHET et al. (76) remarquent l'absence de parallélisme (que l'insuffisance rénale soit aiguë ou chronique), entre l'augmentation de l'uricémie et celle de l'azotémie qui est plus élevée.

Les gouttes par insuffisance rénale chronique sont caractérisées par :

- La fréquence des cas féminins :

. Parmi ses 17 cas (dont 3 masculins dus au saturnisme professionnel), RICHET et al. (78) en trouvent 5.

. Dans le même nombre de 16 cas, DELBARRE et al. (21) en trouvent 6 et FORETTE (32) en observe 7.

. Par ailleurs, 3 des 23 gouttes féminines de RYCKEWAERT et al. (86) sont dues à une insuffisance rénale chronique.

- La longue durée d'évolution de la néphropathie, qui n'a donné, dans 10 des 17 cas de RICHET et al. (78), des crises de goutte que 12 ans après le début.

- Enfin, la rareté des tophi signalée par RICHET, CROSNIER et al. (77).

4)- Certaines malformations rénales avec ou sans pyélonéphrite chronique.

Elles peuvent donner lieu à une hyperuricémie, avant même l'installation d'une insuffisance rénale débutante (49). La polykystose rénale est trouvée dans 1 des 17 cas de RICHET et al. (78) et dans 2 des 189 cas de FORETTE (32), tandis que VERGER et al. (98) en observent 9 parmi leurs 62 autopsies de sujets morts d'urémie.

5)- Néphrectomie.

RICHET (77) rapporte le cas d'un malade, dont les parents sont hyperuricémiques-hyperexcréteurs et chez lequel une goutte sévère, tophacée, est apparue à l'âge de 17 ans, soit 15 ans après néphrectomie pour malformation congénitale du rein droit.

Chez 8 des 189 goutteux de FORETTE (32), les crises de goutte sont survenues après la néphrectomie.

C)- HYPERURICÉMIES ENZYMOPATHIQUES.

1)- Syndrome de Lesch et Nyhan.

LESCH et NYHAN (53) ont décrit une maladie génotypique liée au chromosome X, comportant des troubles de l'acide urique avec des manifestations neurologiques et rénales. Ils rapportent :

- une observation de 2 frères âgés de 5 et 8 ans, avec uricémie dépassant 100 mg/l chez l'un et atteignant 150 mg/l chez l'autre, avec des uricuries supérieures à 40 mg/kg/jour. Il existe des troubles choréo-athétosiques, des signes pyramidaux et une auto-mutilation. Trois membres de la famille sont hyperuricémiques non goutteux.

- L'autre observation concerne un enfant de sexe masculin également, arriéré mental et physique, atteint de troubles pyramidaux, d'auto-mutilation, d'hétéro-agressivité et présentant une lithiase urique avec une uricémie considérable à 25 mg/100 ml et une uricurie proche de 60 mg/kg/jour.

POLONOVSKI et al. (70) ont rapporté un cas d'encéphalopathie apparue dans la 1ère année, avec lithiase urique et néphrite interstitielle liées à une hyperuricémie à 142 mg/l et une hyperuricurie à 900 mg/24 h..

MARIE et al. (57) ont de même publié une observation d'un adolescent de 16 ans atteint de mouvements choréo-athétosiques dans les premiers mois de la vie avec retard mental et anémie macrocytaire. Il existait un syndrome polyuro-polydipsique apparu à l'âge de 3 ans et une protéinurie. L'uricémie atteignait 140 mg/l avec hyperuricurie importante à 1,27 g/24 h., une clearance de l'acide urique à 6,4 ml/mn et une clearance de la créatinine à 64 ml/mn. L'examen histologique a montré une néphrite interstitielle enserrant les glomérules, des formations cristallines et des lésions vasculaires à type d'en-

dartérite.

Du point de vue pathogénique, la maladie de Lesch et Nyhan, survenant chez les enfants de sexe masculin, est une encéphalopathie hyperuricémique familiale, de transmission récessive, liée au sexe (84, 81), où il existe une absence d'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase, enzyme qui règle la phosphorylation de la guanine et de l'hypoxanthine (81, 4). Cette carence entraîne une diminution de la synthèse des ribonucléotides IMP et GMP, à partir de l'hypoxanthine et de la guanine et donc, une levée d'inhibition rétroactive. Or, on sait que la synthèse de l'acide urique est réglée par le jeu de cette inhibition du premier enzyme de la chaîne métabolique, l'amido-transférase par les nucléotides (4).

Ceci explique l'hyperuricoformation responsable de la néphropathie (81), mais non l'encéphalopathie dans la genèse de laquelle il n'est pas logique de faire intervenir la teneur importante intracérébrale d'hypoxanthine et de xanthine, car l'allopurinol (efficace sur les signes urinaires et l'uricémie dans les cas de POLONOVSKI et de MARIE, vus ci-dessus), qui inhibe la xanthine-oxydase et produit par conséquent une élévation de la xanthinémie (26, 81), n'entraîne pas une aggravation de l'encéphalopathie.

Il est intéressant de remarquer que si l'enzyme est absent surtout dans les globules rouges, les globules blancs, le foie et les fibroblastes, son absence est plus frappante au niveau du tissu nerveux, particulièrement les noyaux gris centraux et le cervelet qui en sont normalement très riches.

2)- Formes frustes de déficit en HGPRTase
chez des adolescents ou adultes jeunes.

- KELLEY et al. (43), étudiant 18 goutteux (dont le malade de DECKER et VANDEMAN (17)) avec déficit partiel en HGPRTase, notent :

. L'existence de troubles neurologiques chez 4 malades (soit 22,2 %) dont 2 sont atteints d'un syndrome de dégénérescence spino-cérébelleuse avec, chez l'un, une arriération mentale (QI = 67). Le 3e a des crises convulsives, une dysarthrie et un retard mental (avec un QI à 70). Le 4e malade est épileptique et arriéré mental (avec QI à 75).

Dans 2 autres cas, les troubles neurologiques sont différents : chez l'un, il s'agit d'un syndrome de compression du nerf cubital, et, chez l'autre, d'une neuropathie périphérique, probablement due à l'alcoolisme.

. L'existence de signes rénaux :

1/- La fréquence de la lithiase rénale est grande : elle est présente chez 13 de leurs 18 sujets (soit plus de 72 %). Elle est survenue avant l'âge de 20 ans chez 10 malades. Elle est le symptôme révélateur dans 8 cas.

2/- Beaucoup ont une insuffisance rénale : la clearance de la créatinine est inférieure à 62 ml/mn dans 5 cas dont 4 au-dessous de 59 ml/mn (1 au-dessous de 10 ml/mn).

3/- 4 malades ont une pyélonéphrite chronique dont 2 avec protéinurie et la pyélonéphrite coexistait avec une hyperlipoprotéïnémie type IV et un ulcère duodénal chez un des 4 patients.

. L'existence de signes sanguins qui consistent en un hyperlipoprotéïnémie type IV dans 2 cas, un déficit en acide folique dans 2 autres et enfin, une anémie mégaloblastique.

Dans cette même étude (43), les auteurs insistent sur l'hyperuricémie et surtout l'hyperuricurie (qui dépasse 1 g/24 h. et a atteint 1,95 g/24 h. chez 1 de leurs 18 sujets) et prennent en considération le rapport uricurie/créatinine urinaire qui est augmenté et qui, lorsqu'il est supérieur à 0,75, doit faire pratiquer un dosage d'HGPRTase.

- DELBARRE et al. (26) trouvent, parmi 82 cas, 2 qui présentent un tel déficit enzymatique (soit plus de 2,4 %). Ils rapportent également 3 cas similaires et insistent sur :

- . La précocité de la 1ère crise de goutte qui est survenue avant l'âge de 30 ans dans les 5 cas, dont 3 à l'âge de 17 ans environ.

- . L'aspect sévère de la goutte qui est tophacée chez les 5, avec même une atteinte radiologique des sacro-iliaques et des vertèbres dans 1 cas.

- . L'importance de l'hyperuricémie, dont le taux le plus bas est 114 mg/l, atteignant 140 mg/l chez 3 malades, de l'hyperuricurie qui est supérieure à 900 mg/24 h. dans 3 cas et égale à 900 dans 1 autre cas, le 5e malade n'étant pas hyperexcréteur.

- . La fréquence de la néphropathie : 1 seul malade n'a ni lithiasse ni insuffisance rénale, cette dernière étant importante dans 2 cas.

- . Enfin, l'aspect spécifique de l'augmentation importante de la xanthine sanguine et urinaire, encore accrues par l'allopurinol qui abaisse l'uricémie, contrairement au thiopurinol qui agit surtout par rétro-action après transformation par les transférases plus que par inhibition de la xanthine-oxydase.

Les auteurs trouvent une carence enzymatique en HGPRTase dans 3 cas sur les 5 et n'ont observé

aucun trouble neuro-psychique. Ils soulignent le caractère familial et héréditaire de la dysenzymose qui existe dans 3 cas.

- AUQUIER et PAOLAGGI (4) insistent sur le fait qu'il s'agit de malades hyperproducteurs et sur l'absence d'action des inhibiteurs de la xanthine-oxydase sur la purino-synthèse de novo, ces médicaments n'agissant qu'en empêchant la transformation de l'hypoxanthine et de la xanthine en acide urique. Ils ne peuvent en effet se combiner avec le PRPP (phosphoribosyl-pyrophosphate) grâce à l'HGPRTase pour donner des pseudo-ribonucléotides susceptibles d'inhiber l'amido-transférase et qui auraient, semble-t-il, le même effet inhibiteur que les ribonucléotides GMP et IMP.

D)- FORMES PARTICULIÈRES.

1)- Formes trompeuses ou atypiques.

Plusieurs auteurs ont signalé la survenue des complications rénales avant les crises de goutte.

- DECKER et VANDEMAN (17) ont publié une observation d'un jeune garçon qui a présenté une lithiase rénale avec colique néphrétique gauche, hématurie et cristallurie à l'âge de 6 ans $\frac{1}{2}$, alors que les crises articulaires goutteuses ne sont survenues qu'à l'âge de 13 ans.

- De même, LAGRUE et al. (48) ont signalé chez 2 adolescents la survenue de manifestations rénales pouvant en imposer pour une néphropathie primitive, alors qu'elles révèlent une dyspurinie latente.

- Ce même auteur, avec MILLIEZ et SAFAR (58), a rapporté 10 observations montrant le caractère trompeur des manifestations rénales d'origine hyperuricémique, pouvant faire croire à une glomérulonéphrite.

La néphropathie goutteuse s'est révélée le plus souvent par :

• Une protéinurie qui était permanente dans 7 cas sur 8 et survenue 5 fois avant l'âge de 30 ans, et à 15 ans dans le cas où elle était orthostatique.

Isolée dans 3 cas, elle est associée dans 3 autres cas à une hématurie microscopique (qui est le symptôme révélateur dans 1 cas).

• Un syndrome oedémateux dans 1 cas et accompagné d'une protéinurie dans 1 autre.

Des oedèmes sont apparus en cours d'évolution dans 2 autres cas.

Une HTA est notée chez 6 malades dont 2 ont une insuffisance rénale. Elle n'est révélatrice que

dans 1 cas, où elle est associée à une protéinurie (de même pour la leucocyturie).

Les auteurs font remarquer que si, certes, ces aspects évoquent une glomérulonéphrite, le caractère variable de l'hématurie, la présence parfois de leucocyturie, l'aspect normal de la cytologie urinaire, associés à un terrain goutteux (quand il existe) et à une hyperuricémie (manifeste chez 9 malades, le 10^e ayant une uricémie à 62 mg/l), militent contre ce diagnostic éliminé par l'histologie, montrant dans 4 cas une néphrite interstitielle dont 1 avec formations cristallines. Ils insistent sur l'autre critère qu'est le test thérapeutique : en effet, sous l'action de la cure de diurèse et l'alcalinisation, les signes urinaires disparaissent dans 5 cas (dont 2 avec une protéinurie existant depuis 12 ans chez l'un et une hématurie présente depuis 8 ans chez l'autre) et ne persistent que chez un malade n'ayant pas suivi le traitement.

2)- Cas difficiles à classer.

DELBARRE et al. (21, 29) rapportent 2 observations dont l'une comporte 3 cas de néphropathie familiale :

- Il s'agit, en effet, d'une néphrite azotémique précoce et sévère chez un sujet âgé de 21 ans, dont les accès goutteux sont apparus à l'âge de 16 ans, environ 1 année après la découverte de l'hyperazotémie qui était alors de 1 g/l. Les crises et les tophi se multiplient. La clearance de l'urée est à 11 ml/mn, celle de la créatinine à 52, celle de l'acide urique à 1,44 ml/mn et l'uricurie était à 150 mg/24 h..

L'importance des troubles et l'hyperuricémie à 120 mg/l ont imposé la prescription de l'allopurinol qui a réduit l'hyperuricémie sans avoir eu d'effet sur le fonctionnement rénal. Sa soeur, âgée de

28 ans, souffre depuis 10 ans d'une goutte grave polytophacée avec crises subintrantes et insuffisance rénale lente mais sévère : le taux d'urée sanguine est supérieur à 1 g/l depuis plusieurs années., La mère est morte d'urémie à l'âge de 36 ans, après avoir souffert de nombreuses crises de goutte.

- La 2ème observation concerne une femme de 27 ans, dont les premiers accès goutteux sont survenus à l'âge de 14 ans, tandis qu'une hyperazotémie est notée dès l'âge de 20 ans avec, semble-t-il, une hypoplasie rénale bilatérale à l'urographie.

La goutte est sévère, polytophacée, déformant les articulations avec crises fréquentes. L'uricémie est à 120 mg/l avec uricurie à 239 mg/24 h., clearance de l'acide urique à 1,29 mg/mn, celle de l'urée à 16 et celle de la créatinine à 47 ml/mn, tandis que l'azotémie est à 0,80 g/l. Sous l'effet de l'allopurinol, on a observé une réduction de l'hyperuricémie et de l'uricurie, tandis que la xanthinurie, qui était à 16,8 mg/24 h., est montée à 80.

Là aussi, on retrouve une composante familiale, le père ayant été atteint de goutte avec hyperazotémie.

Dans les 2 observations, on remarque une hypo-uricurie, une insuffisance rénale et un pH urinaire acide aux environs de 5. L'hypo-uricurie est peu en faveur d'une dyspurinie par déficit en HGPRTase, de même que le taux de la xanthinurie avant et surtout après traitement allopurinolique dans la 2e observation.

Cependant, si le jeune âge, la composante familiale et l'hypo-uricurie orientent vers une maladie goutteuse par néphropathie héréditaire, ces facteurs n'éliminent pas la possibilité de goutte primaire qui est probablement la plus vraisemblable, étant donné notamment l'importance des tophi signalés dans ces 2 observations.

III - PLACE RESPECTIVE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE,
DE L'INSUFFISANCE RÉNALE ET DE L'INFECTION URINAIRE
RENCONTRÉES CHEZ LES GOUTTEUX.

A)- Hypertension artérielle.

LOUYOT et al. (55) la trouvent chez 45 de leurs 150 goutteux (30 %).

MILLIEZ, LAGRUE et SAFAR (58), parmi les 10 cas trompeurs de néphropathie goutteuse, l'ont observée dans 6 cas, dont 4 avaient des épreuves fonctionnelles rénales normales et l'on notait une obésité chez l'un d'eux.

Dans un groupe de 300 goutteux, RAPADO (72) trouve une hypertension avec minima supérieure à 95 mm de Hg dans 132 cas (soit 44 %).

FORETTE (32), étudiant 189 goutteux, signale une HTA avec minima supérieure à 10 cm de Hg chez 44 malades (23 %), dont 30 parmi les 147 qui n'ont pas d'insuffisance rénale (20 %) et 14 chez les 42 restants (33 %), ce qui montre que l'HTA paraît plus fréquente en cas d'insuffisance rénale, sans que la différence soit significative (p comprise entre 0,05 et 0,10).

HENNINGES et MERTZ (40), dans un groupe de 50 hyperuricémiques âgés de 17 à 34 ans, signalent une HTA chez 33 d'entre eux (66 %), une néphropathie avec crises de goutte dans 23 cas (46 %), une néphropathie hyperuricémique non goutteuse chez 10 malades (20 %) dont 8 sont hypertendus, tandis qu'une obésité est notée chez 39 malades (78 %).

B)- Insuffisance rénale.

- Si on prend pour critère l'abaissement de la

clearance de l'inuline, elle est inférieure à 75 ml/mn dans 59 % des cas de COOMBS et al. (17) et à 90 ml/mn dans 32 % des 300 goutteux de GUTMAN et YU (37).

- Considérant l'azotémie et l'épreuve à la P. S.P., BARTELS et MATOSSIAN (7) trouvent 27 % d'atteinte rénale parmi leurs 231 goutteux.

- Etudiant 90 goutteux, LOUYOT et al. (54) trouvent une insuffisance rénale chez 10 hommes sur 84 et 5 femmes sur 6 (soit au total 16,6 %). La calciurie est inférieure à 100 mg/24 h. chez 29 malades (32,2 %) et l'élimination de la P.S.P. est réduite dans 37 % des cas.

- RYCKEWAERT et al. (86) signalent qu'au moins 9 de leurs 20 goutteuses ont une insuffisance rénale (45 %) : 4 ayant une urée sanguine dépassant 0,53 g/l et 5 ont une clearance uréique inférieure à 40 ml/mn.

- Parmi 70 goutteux, GONICK et al. (34) trouvent dans 48 % des cas une créatininémie supérieure à 1,5 mg/100 ml.

- Si, sur les 158 goutteux de DELBARRE et al. (21), 65 ont une clearance de la créatinine inférieure à 70 ml/mn, dont 15 au-dessous de 40 ml/mn, 94 ont une clearance de l'urée inférieure à 60 ml/mn, dont 26 au-dessous de 30 ml/mn.

- RAPADO (72), dans un groupe de 259 goutteux, trouve chez 43 (soit 16,6 %) une clearance de la créatinine inférieure à 60 ml/mn.

- BARLOW et BEILIN (6), étudiant 53 goutteux, estiment la fréquence de l'insuffisance rénale à 41 %.

- FORETTE (32), définissant l'insuffisance rénale par la présence d'au moins 2 des caractères suivants :

. Urée supérieure à 0,50 g/l ;

- . Clearance de l'urée inférieure à 35 ml/mn;
- . Clearance de la créatinine inférieure à 60 ml/mn ;
- . Sécrétion très défectueuse constatée par l'UIV ;

trouve, chez 189 malades, 42 répondant à cette définition (soit 22 %) dont 14 femmes. Si, chez 16 malades (dont 7 femmes), l'insuffisance rénale peut être considérée comme responsable de la goutte et inversement chez 11 autres (dont 2 femmes), dans 14 cas (dont 5 féminins), on ne peut dire si l'insuffisance rénale est la cause ou la conséquence de la goutte.

C)- Infection urinaire.

- Analysant 278 cas de goutte, RAPADO (72) trouve une bactériurie dans 16 cas, soit 5,39 %.

- FORETTE (32) trouve, parmi ses 189 goutteux, 24 ayant une infection urinaire (soit 12,7 %) dont la moitié dans le groupe de 42 qui ont une insuffisance rénale (soit 28,5 %). L'infection urinaire est donc significativement plus grande en cas d'insuffisance rénale ($p < 0,01$). Il insiste sur le fait qu'il n'y a que 7 malades qui ont à la fois des antécédents de colique néphrétique et une infection urinaire sans liaison statistique entre ces deux caractères. Par conséquent, il ne semble pas que l'infection urinaire soit particulièrement favorisée par la lithiase urique.

IV - RÔLE DE L'EXCRÉTION RÉNALE DANS LA DYSPURINIE DITE PRIMAIRE.

GUTMAN et al. (39) nient ce rôle en rappelant leur étude pratiquée sur un grand nombre de cas (37) où la moyenne de la clearance de l'acide urique était de $7,5 \pm 2,4$ ml/mn et en soulignant que le taux moyen de sécrétion tubulaire d'acide urique est plus grand chez les goutteux que chez les non-goutteux qu'ils ont examinés.

Ces auteurs estiment que le facteur le plus important est la surproduction d'acide urique, même quand de faibles degrés de surproduction ne peuvent être décelés par les méthodes isotopiques.

Ils concluent que l'excrétion rénale d'acide urique dans la goutte primaire peut être comprise à l'intérieur d'un cadre normal de régulation rénale et qu'il n'est pas nécessaire de postuler un défaut tubulaire spécifique.

Certains faits semblent cependant plaider en faveur du rôle de l'excrétion rénale dans certains cas de goutte primaire :

1)- La réduction élective de la clearance de l'acide urique chez 2,1 % (32) à 9 % (21).

2)- La teneur urinaire en acide urique moins forte que celle du plasma chez certains goutteux que chez les non-goutteux (14).

3)- L'insuffisance d'élimination de l'acide urique (89) :

- hypo-uricurie (20, 21, 37) ;
- moins bonne élimination de la surcharge d'acide urique (14, 66, 51, 65) ;
- clearance de l'acide urique plus élevée chez certains sujets atteints d'hétopathies que chez

certaines goutteux, à hyperuricémies égales.

4)- Enfin et surtout, la diminution de l'urico-sécrétion tubulaire, observée par RIESELBACH, STEELE et al. (79) chez leurs 6 goutteux normo-producteurs par rapport aux 9 hyperproducteurs à des taux plasmatiques d'acide urique équivalents et sans insuffisance rénale.

En effet, ces auteurs, estimant la sécrétion tubulaire par la différence entre le débit urinaire d'acide urique avant l'administration de pyrazinamide et la plus petite valeur de ce débit obtenue après la drogue, rapportent cette différence à la clearance de l'inuline, ce qui donne la sécrétion par néphron (ou TS_{ur}).

Celui-ci est de $6,21 \pm 2,93 \mu\text{g/ml}$ chez les 9 hyperproducteurs, alors qu'il est de $3,55 \pm 1,32 \mu\text{g/ml}$ chez les 6 normo-producteurs.

Ces auteurs rappellent la variation chez des sujets normaux (94) de TS_{ur} avec l'augmentation de l'uricémie (P_{ur}) selon la fonction exponentielle :

$$\text{TS}_{ur} = 0,41 \text{ P}_{ur}^{1,4}$$

avec une limite admise de sécrétion tubulaire d'acide urique de 95 %.

La représentation graphique des TS_{ur} en fonction de P_{ur}, montre qu'un seul des 9 hyperproducteurs et 5 des 6 normo-producteurs ont un TS plus bas que la limite inférieure de la normale.

Chez les hyperproducteurs, la relation qui est $\text{TS}_{ur} = 0,25 \text{ P}_{ur}^{1,4}$ est significativement non linéaire, alors qu'elle l'est chez les normo-producteurs avec $\text{TS}_{ur} = 0,44 \text{ P}_{ur}^{0,94}$.

Ils concluent que la diminution de la sécrétion tubulaire de l'acide urique, observée chez certains de leurs goutteux, représente une entité distincte dans la maladie goutteuse et qu'il serait raisonnable d'utiliser, dans de tels cas, le terme de "goutte rénale primaire".

V - ESSAI DE DEDUCTION THERAPEUTIQUE.

A)- Tous les auteurs s'accordent à admettre que le régime, la colchicine, la cure de diurèse et l'alcalinisation sont nécessaires et ils conseillent d'associer ces derniers au traitement par les paramétabolites, étant entendu qu'ils s'imposent lors d'un traitement par les uricosuriques.

B)- Choix de l'hypo-uricémiant :

1)- Les uricosuriques :

L'indication majeure en est le gouteux normo-excréteur ou hypoexcréteur (9, 18) à rein normal. Ainsi la benziodarone n'est ordonnée par RYCKEWAERT et al. (85) qu'aux gouteux dont l'urée sanguine et la créatininémie sont normales et dont la clearance de l'urée est supérieure à 40 ml/mn, en surveillant la fonction rénale au moins tous les ans.

2)- Inhibiteurs de la synthèse urique ou paramétabolites :

- L'allopurinol s'est révélé être plus puissant hypo-uricémiant que le thiopurinol.

- DELBARRE et al. (22, 23), en traitant des sujets gouteux par ces deux médicaments, notent que l'abaissement de l'uricurie est en moyenne plus important que celui de l'uricémie. Sous l'action de l'allopurinol (22), l'uricurie de 24 h. baisse de plus de 42 % en moyenne (dont 36,7 % chez 5 hyperexcréteurs et 24 % chez les 14 des 22 normo-excréteurs).

Sous l'effet du thiopurinol (23), l'abaissement moyen de l'uricurie est de 29,5 %.

- SERRE et al. (91), administrant l'allopurinol à 115 gouteux, trouvent un abaissement moyen

de l'uricurie de l'ordre de 42 % chez les hyperuraturiques et de 34 % chez les normo ou hypo-uraturiques.

- Une amélioration substantielle des signes urinaires a été constatée par DELBARRE et al. (29, 49) chez 24 goutteux dont 5 femmes. En tout cas, l'état rénal n'a pas été aggravé et chez un malade qui avait une insuffisance rénale sévère avec une clearance de l'urée à 18 ml/mn et celle de la créatinine à 39, elles sont passées respectivement à 24 et à 49 ml/mn.

- L'allopurinol est essentiellement indiqué chez les goutteux hyperexcréteurs qui ont une uricurie supérieure à 700 mg/24 h., des antécédents lithiasiques ou de coliques néphrétiques (22). Il peut être aussi utilisé chez les normo-excréteurs et les hypo-excréteurs. Si l'action hypo-uricémiante et surtout hypo-uraturiante est obtenue au prix d'une hyperxanthinémie et d'une hyperxanthinurie, celles-ci n'atteignent pas des taux très élevés. Le risque de lithiase xanthique est surtout théorique, la somme des purines (hypoxanthine, xanthine et acide urique) (88, 22) diminuant de 30 % sous traitement. En outre, l'augmentation de l'élimination purinique est due surtout à l'hypoxanthine, 10 fois plus soluble que la xanthine et l'acide urique (22).

- Le thiopurinol ou mercaptopyrazolopyrimidine (MPP) est également un autre urico-freinateur.

Quand il est administré à un goutteux, l'hypoxanthinurie et la xanthinurie restent aux mêmes taux initiaux (18), ce qui laisse donc penser qu'il n'inhibe pas la xanthine-oxydase (à l'inverse de l'allopurinol). Ceci est d'ailleurs confirmé par son inefficacité dans les gouttes par déficit en HGPRTase (16, 18).

Son mécanisme d'action (3, 16) s'explique par un effet de rétro-action nucléotidique, cet effet étant sous la dépendance de la phosphorylation

de la MPP qui devient nucléotide de MPP dont le taux et la présence exerceraient une rétro-action sur la 5 phosphoribosyl-1-pyrophosphate amido-transférase. Mais cette phosphorylation ne pourrait se faire qu'en présence de l'HGPRTase.

3)- Si certains auteurs ont avancé l'idée d'une association possible d'un uricosurique et d'un inhibiteur de la synthèse, il ne semble pas que cette conduite soit logique, l'uricosurique entraînant une élimination urinaire du paramétabolite.

PARTICULARITÉS DE NOTRE OBSERVATION
ET ESSAI D'INTERPRÉTATION

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, certaines formes de néphropathie atypique ou trompeuse. Avant d'étudier les particularités de notre observation, nous allons dresser un tableau récapitulatif des principaux traits caractéristiques.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DE L'OBSERVATION

AGE	23 ans
SEXE	Masculin
AGE D'APPARITION DES CRISSES DE GOUTTE	21 ans
AGE DE DÉCOUVERTE DE LA PROTEINURIE	9 ans
ACIDE URIQUE SANGUIN (mg/l)	de la mère 74 le 13-9-1968 du frère 75 le 9-11-1970
T.A. (cm Hg)	14/8

SYMPTÔMES ASSOCIÉS	Brûlures gastriques Episodes de conjonctivite Accès érythémateux au visage Hyperlaxité ligamentaire spectaculaire au niveau des doigts										
	A v r i l								Mai		Jui
URICÉMIES (mg/l)	13	17	19	20	22	23	24	5	6	14	
	102	116	160	114	140	148	120	124	112	79	
			460		600 (540)	480	380	480 (720)	570		
URICURIES (mg/l) (mg/24 h.)											
URÉE SANGUINE (g/l)	0,42 (1e 13-4-71) 0,45 (1e 16-4-71) 0,32 (1e 14-6-71)										
URÉE URINAIRE (g/l)	12 (1e 16-4-71) 15,5 (1e 24-4-71)										
CLEARANCE DE L'URÉE (ml/mn)	33 (1e 16-4-71)										
CREATININE PLASMATIQUE (mg/l)	13 (1e 20-4-71)										
CREATININE URINAIRE (mg/l)	800 (1e 20-4-71)										
CLEARANCE DE LA CREATININE (ml/mn)	77 (1e 20-4-71)										
CLEARANCE DE L'ACIDE URIQUE (ml/mn)	5 (1e 13-4-71)										

$\frac{\text{CLEARANCE DE L'ACIDE URIQUE}}{\text{CLEARANCE DE L'UREE}} \times 100$	15,15
$\frac{\text{CLEARANCE DE L'ACIDE URIQUE}}{\text{CLEARANCE DE LA CREATININE}} \times 100$	6,49
$\frac{\text{URICURIE (mg/l)}}{\text{UREE URINAIRE (mg/l)}} = \frac{460}{12.000}$	0,038
$\frac{\text{URICURIE (mg/l)}}{\text{CREATININE URINAIRE (mg/l)}} = \frac{460}{800}$	0,57
$\frac{\text{URICURIE de 24 h. (mg/24 h.)}}{\text{CLEARANCE DE L'UREE (ml/mn)}} = \frac{540}{33}$	16,36
$\frac{\text{URICURIE de 24 h. (mg/24 h.)}}{\text{CLEARANCE de la CREATININE (ml/mn)}} = \frac{540}{77}$	7
$\frac{\text{URICURIE de 24 h. (mg/24 h.)}}{\text{DEBIT URINAIRE (ml/mn)}} = \frac{540}{1,25}$	432
pH URINAIRE	5,1
CALCIURIE (mg/24 h.)	35
DEBIT-MINUTE des HEMATIES	46.300 (16-4-71) 23.600 (17-5-71)
DEBIT-MINUTE des LEUCOCYTES	2.000 (16-4-71) 2.000 (17-5-71)
V.S. (Mm)	54 à la 1ère h. 83 à la 2ème h.
G.R. (Nbre/mm3)	5.500.000 (13-4-71) 4.480.000 (14-6-71)
G.B. (par mm3)	11.600 avec PN = 76 % (1e 13-4-71) 11.900 avec PN = 79 % (1e 14-6-71)

CHOLESTÉROLÉMIE (g/l)	2,34
LIPIDÉMIE (g/l)	6,3
U.I.V.	Asymétrie rénale Rein D plus petit que le G
HISTOLOGIE RENALE	Lésions glomérulaires minimales Zones de sclérose intersti- tielle

o o

I - LES PARTICULARITES sont :

1)- La protéinurie très précoce :

Elle a été, en effet, découverte à l'âge de 9 ans. Parmi les 10 cas de MILLIEZ, LAGRUE et SAFAR (58), la protéinurie a été décelée à l'âge de 15 ans chez un malade et à 18 ans chez un autre. Or, si l'on veut essayer de retrouver des cas de protéinurie survenue très précocement, on tombe dans les néphropathies du syndrome de Lesch et Nyhan, ce qui n'est très vraisemblablement pas notre cas, étant donné l'absence de troubles neuro-psychiques.

2)- L'hyperuricémie considérable :

Si elle dépasse 100 mg/l à tous les examens (le chiffre le plus bas étant 102 et le plus élevé 160 mg/l), elle ne s'accompagne pas d'hyperuraturie (les 2 uricuries de 24 heures étant à la limite supérieure de la normale).

3)- Le jeune âge de la goutte :

Les premières crises articulaires ont débuté à l'âge de 21 ans. Il existe dans la littérature un certain nombre d'observations où la goutte s'est manifestée à cet âge ou même avant. Mais notre observation se singularise par le fait que la protéinurie a été le symptôme révélateur de la maladie dont les manifestations articulaires ne sont survenues que 12 ans après.

4)- La disproportion entre, d'une part, l'importance de la protéinurie et de l'hyperuricémie et, d'autre part, l'atteinte fonctionnelle rénale et les manifestations cliniques goutteuses qui sont peu en rapport avec les deux symptômes biologiques.

5)- La disproportion entre l'importance de

1) hyperuricémie et les lésions rénales constatées histologiquement.

6)- Le caractère massif de la protéinurie dans cette néphrite interstitielle métabolique, associée à l'hématurie microscopique sans leucocyturie.

7)- Un point assez intéressant et à la fois curieux doit être signalé :

L'hypersensibilité à l'insuline, mise en évidence par pur hasard, a posé le problème d'une possibilité d'une glycogénose hépatique, question non résolue, le malade n'ayant pas eu de ponction-biopsie hépatique.

Cependant, l'absence d'hyperlactacidémie (que HOYNINGEN-HUENE (41) invoque pour expliquer la goutte de 2 frères âgés de 11 à 12 ans, atteints de glycogénose hépatique par déficit en glucose-6 phosphatase) est peu en faveur de ce diagnostic. En outre, le test au glucagon n'a montré qu'une augmentation modérée de la glycémie de 0,89 à 1,22 g/l.

Sur le plan étiologique, une autre cause a été recherchée : le saturnisme. Si la plombémie est normale, la plomburie est discrètement élevée à 77 μ g/l. (limite supérieure de la normale). Mais aucun fait étiologique n'est retrouvé à l'interrogatoire.

II - ESSAI D'INTERPRETATION.

1)- Avant le résultat de la ponction-biopsie rénale :

Face à ce sujet jeune, sans antécédent familial goutteux ni lithiasique, dont la protéinurie est antérieure aux manifestations goutteuses et dont les chiffres d'acide urique sont relativement bas, on pouvait peut-être se poser la question : S'agissait-

il d'une néphropathie causale hyperuricémiant ?

En fait, la fréquence statistique de l'hyperuricémie primaire, et la discrétion de l'atteinte fonctionnelle rénale font logiquement penser qu'au contraire, la néphropathie est secondaire à l'hyperuricémie, ce qu'a d'ailleurs confirmé l'examen histologique.

2)- Après connaissance des lésions anatomopathologiques :

qui consistent en une néphrite interstitielle avec des lésions glomérulaires minimales et très vraisemblablement secondaires à la sclérose de l'interstitium, si on est maintenant certain que cette néphropathie est due à l'hyperuricémie, on ne sait si cette dernière est idiopathique. On peut, en effet, se demander si l'hyperuricémie est d'origine enzymopathique, étant donné l'antécédent familial d'hyperuricémie, le fait que la goutte commune s'observe rarement à un âge aussi jeune avec des chiffres aussi élevée d'uricémie, dépassant constamment 100 mg/l, et une protéinurie précoce.

Cependant, bien que le dosage de l'HGPRTase n'ait pas été pratiqué, on est en droit de penser qu'il ne s'agit pas d'un cas de Lesch et Nyhan, étant donné l'absence de signes neurologiques et l'absence d'hyperuricurie importante.

Malgré le rapport uricurie / créatinine urinaire inférieur à 0,75, la parfaite tolérance de l'allopurinol et l'absence de sévérité de la goutte, la précocité de la néphropathie, l'hyperuricémie au-dessus de 100 mg/l et son caractère familial font penser qu'il s'agit très probablement d'un cas de déficit partiel en HGPRTase.

3)- Sous traitement :

Sous l'action de l'allopurinol associé à

la colchicine et à la cure de diurèse, on constate, le 14-6-1971, que :

a)- L'hyperuricémie a été réduite à 79 mg/l.

b)- La protéinurie est pratiquement inchangée : 2,6 g/24 h. Mais l'hématurie microscopique, ayant nettement diminué, laisse supposer que la thérapeutique a une action favorable, bien que discrète, sur les signes urinaires.

Il faut aussi remarquer que nous n'avons pas assez de recul pour juger de l'efficacité de l'allopurinol, étant donné que la protéinurie existe depuis 14 ans et que le médicament pris à doses progressives (100 mg/j. pendant 8 jours et 200 les 8 jours suivants) n'a pas eu le temps d'agir sur cette protéinurie très ancienne.

c)- L'azotémie est à 0,32 g/l.

d)- Sur le plan clinique :

- 1 seule crise douloureuse du pied droit, mais plus brève que les autres ;

- tolérance parfaite de l'allopurinol :

- pas d'éruption,
- pas de nausées,
- pas de majoration des brûlures gastriques.

EN RESUME :

- protéinurie très précoce,
 - hyperuricémie considérable,
 - jeune âge de la goutte,
 - pas d'aspect de Lesch et Nyhan,
 - efficacité de l'allopurinol.
-

CONCLUSIONS

Nous rapportons une observation de néphropathie goutteuse particulière par :

- 1- le jeune âge du sujet lors de la découverte de la goutte ;
- 2- le jeune âge du début des manifestations rénales (9 ans !) ;
- 3- l'absence de signes cliniques de la série Lesch et Nyhan.

Certes :

- On a décrit des néphropathies au cours du syndrome de Lesch et Nyhan, mais notre malade n'entre pas dans ce cadre, étant donné l'absence de troubles neuro-psychiques.

- La néphropathie goutteuse, chez l'adulte d'âge mûr, est très connue, mais le début à 9 ans de notre cas ne nous permet pas de l'insérer dans ce groupe.

Ainsi, l'originalité de notre observation est qu'elle semble constituer une transition entre ces deux ordres de faits. Malheureusement, le dosage d'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase n'a pas été pratiqué. Cependant, l'hyperuricémie considérable, son caractère familial et la précocité de la néphropathie laissent penser qu'il s'agit

très probablement d'un déficit partiel en HGPRTase.

Du point de vue pratique, notre observation confirme la notion :

1- qu'une protéinurie inexpiquée, quel que soit l'âge, doit faire penser à une néphropathie goutteuse et doser systématiquement l'uricémie,

2- et que l'association protéinurie-arthralgies chez un enfant ou un adolescent doit, à côté du rhumatisme articulaire aigu qui demeure l'étiologie la plus vraisemblable, faire envisager également la possibilité d'une goutte !

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

P. CASTAIGNE

Le Président
de la thèse,

P. RAMBERT

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ARDAILLOU (R.), SLAMA (R.), RICHET (G.) et BERNARD (J.) - Uricémie et excrétion urinaire de l'acide urique au cours des leucoses aiguës. - Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1960, 5, 590-592.
- 2 - ARONOFF (A.) - Acute gouty arthritis precipitated by chlorothiazide.- New-Eng. J. Med., 1960, 262, 767-769.
- 3 - AUDEVAL (B.) - Le thiopurinol dans le traitement de fond de la goutte.- Information Thérapeutique, 1970, 1, 45-50.
- 4 - AUQUIER (L.) et PAOLAGGI (J.B.) - La Rhumatologie en 1969-1970. Goutte. Physiopathologie et reconnaissance de variétés nouvelles de goutteux. - Rev. du Prat., 1971, 21, 4012-4014.
- 5 - BALLABIO (C.B.), SALA (G.) et CIRLA (E.) - Rôle de l'insuffisance de l'urico-élimination dans la pathogénie de la goutte primitive.- Congrès international de la Goutte et de la Lithiase Urrique, Evian, 1964, 209-214.
- 6 - BARLOW (K.A.) et BEILIN (L.J.) - Renal disease in primary gout.- The Quarterly Journal of Medicine, 1968, 37, 79-96.
- 7 - BARTELS (E.C.) et MATOSSIAN (G.S.) - Gout : six years follow-up probenecid (Benemid) therapy.- Arthr. Rheum., 1959, 2, 193-202.

- 8 - BRYANT (J.M.), YU (T.F.), BERGER (L.), SCHWARTZ (N.), TOROSDAG (S.), FLETCHER (L.), FERTIG (H.), SCHWARTZ (M.S.) and QUAN (R.B.F.) - Hyperuricemia induced by the administration of chlor-thalidone and other sulfonamide diuretics.- Amer. J. Med., 1962, 33, 408-420, 47 réf.-
- 9 - CAMUS (J.P.) et LAVEANT-HEBRARD (C.) - Conduite à tenir en présence d'une hyperuricémie isolée. - Cahiers de Méd., 1970, 11, 641-645.
- 10 - CANNON (P.J.), STASON (W.B.), DEMARTINI (F.E.), SOMMERS (S.C.) et LARAGH (J.H.) - Hyperuricemia in primary and renal hypertension.- New-Eng. J. Med., 1966, 275, 457-464.
- 11 - CARDINAEL (Y.) - Etude de l'action de la benzioldarone dans le traitement des hyperuricémies et de la goutte.- Thèse Paris, 1967, 129 p.-
- 12 - COLTON (R.S.) et WARD (L.E.) - Uric acid, gout, and the kidney.- Medical Clinics of North America, 1966, 50, 1031-1042.
- 13 - COOMBS (F.S.), PECORA (L.J.), THOROGOOD (E.), CONSOLAZIO (W.V.) et TALBOTT (J.H.) - Renal function in patients with gout.- J. Clin. Invest., 1940, 19, 525-535.
- 14 - COSTE (F.) et AUQUIER (L.) - L'élimination de l'acide urique chez les goutteux et le facteur rénal dans la goutte.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1948, 355-358.
- 15 - COTTET (J.) et CANARELLI (G.) - Le syndrome urinaire de la goutte (à propos de 179 cas).- Congrès International de la Goutte et de la Lithiase Urinaire, Evian, 1964, 119-136.
- 16 - COUTURAUD (M.) - Les gouttes de l'adulte avec déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase. Parenté avec le syndrome de Lesch et Nyhan.- Thèse Paris, 1969, 88 p.-

- 17 - DECKER (J.L.) et VANDEMAN (P.R.) - Calculs rénaux se produisant avant une arthrite de la goutte chez un enfant.- Amer. J. Med. 1962, 32, 805-810.
- 18 - DELBARRE (F.) - La goutte et son traitement.- Conc. Méd., 1970, 92, 6299-6306.
- 19 - DELBARRE (F.) - Vues modernes, théoriques et pratiques sur l'étiopathogénie de la goutte.- Méd. Interne, 1966, 1, 627-646.
- 20 - DELBARRE (F.), AUSCHER (C.), AIGNAN (M.), FOURNOUT (J.), FABRE (P.) et LAGARDE (G.) - Documents pour l'étude du rein goutteux.- Rein et Foie, Maladies de la Nutrition, Actualités 1964, 31-52.
- 21 - DELBARRE (F.), AUSCHER (C.), AIGNAN (M.), FOURNOUT (J.), FABRE (P.) et LAGARDE (G.) - Documents pour l'étude du rein goutteux.- Rein et Foie, Maladies de la Nutrition, Actualités 1967, 131-148.
- 22 - DELBARRE (F.), AUSCHER (C.), AMOR (B.), GERY (A. de) - Traitement de la goutte par l'allopurinol. Etude de 106 cas.- Semaine Hôp. Paris, 1967, 43, 634-643.
- 23 - DELBARRE (F.), AUSCHER (C.), GERY (A. de), BROUILHET (H.) et OLIVIER (J.L.) - Le traitement de la dyspurinie goutteuse par la mercapto-pyrazolo-pyrimidine (MPP : Thiopurinol).- Presse Méd., 1968, 76, 2329-2332.
- 24 - DELBARRE (F.), AUSCHER (C.), LABROUSSE (C.) et GERY (A. de) - Le traitement de la dyspurinie goutteuse par les paramétabolites et, notamment, par un inhibiteur de la xanthine-oxydase. - Presse Méd., 1965, 73, 1275-1279.
- 25 - DELBARRE (F.), BONToux (D.) et SAPORTA (L.) - Bases physiopathologiques de la goutte.- Rev.

du Prat., 1969, 19, 3693-3701.

- 26 - DELBARRE (F.), CARTIER (P.), AUSCHER (C.), GERY (A. de) et HAMET (M.) - Gouttes enzymopathiques. Dyspurinies par déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase, Fréquence et caractères cliniques de l'anenzymose.- Presse Méd., 1970, 78, 729-734.
- 27 - DELBARRE (F.), FOGLIERINI (J.), LARRIEU (F.) et FRUGIER (J.C.) - Effets de l'allopurinol chez le goutteux avec lithiase urinaire urique ou hyperuraturie.- Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 652-657.
- 28 - DELBARRE (F.), LABROUSSE (C.), RACKT (A.), GUIRAUDON (C.), AIGNAN (M.), AUSCHER (C.), LAC (Y. du), BROUILHET (H.) et MICHEL (R.) - Documents pour l'étude du rein goutteux.- Rein et Foie, Vittel, 1964, 6, 31-75.
- 29 - DELBARRE (F.), LAGRUE (G.), FRUGIER (J.C.) et AIGNAN (M.) - Le traitement par l'allopurinol, de la goutte avec insuffisance rénale.- Sem. Hôp. Paris, 1967, 43, 644-651.
- 30 - DUNCAN (H.), WAKIM (K.G.) et WARD (L.E.) - Renal lesions resulting from induced hyperuricemia in animals.- Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 1963, 38, 411-421.
- 31 - EPSTEIN (F.H.) et PIGEON (G.) - Experimental urate nephropathy : studies of the distribution of urate in renal tissue.- Nephron, 1964, 1, 144-157.
- 32 - FORETTE (B.) - Le rein goutteux. Considérations cliniques et physiopathologiques. A propos de 189 cas de goutte.- Thèse Paris, 1968, 77 p.- Foulon, éd., 134 réf.-
- 33 - GOLDFINGER (S.), KLINENBERG (J.R.) et SEEGLER (J.E.) - Renal retention of uric acid induced

by infusion of beta-hydroxy-butyrate and aceto-acetate.- New-Eng. J. Med., 1965, 272, 351-354.

- 34 - GONICK (H.C.), RUBINI (M.E.), GLEASON (I.O.) et SOMMERS (S.C.) - The renal lesion in gout.- Ann. Intern. Med., 1965, 62, 667-674.
- 35 - GUEDON (J.) - Les néphropathies avec hyperuricémie.- Conc. Méd., 1970, 92, 4269-4275.
- 36 - GUTMAN (A.B.) - Significance of the renal clearance of uric acid in normal and in gouty man.- Amer. J. Med., 1964, 37, 833-838.
- 37 - GUTMAN (A.B.) and YU (T.F.) - Renal function in gout, with a commentary on the renal regulation of urate excretion and the role of the kidney in the pathogenesis of gout.- Amer. J. Med., 1957, 23, 600-622.
- 38 - GUTMAN (A.B.), YU (T.F.) and BERGER (L.) - Tubular secretion of urate in man.- J. Clin. Invest., 1959, 38, 1778-1781.
- 39 - GUTMAN (A.B.), YU (T.F.) and BERGER (L.) - Renal function in gout. III- Estimation of tubular secretion and reabsorption of uric acid by use of pyrazinamide (pyrazinoic acid).- Amer. J. Med., 1969, 47, 575-592, 38 réf.-
- 40 - HENNINGES (D.) et MERTZ (D.P.) - Urikopathie Von Jugendlichen Besonderheiten im Klinischen Bild.- Münch. med. Wschr., 1971, 113, 458-462.
- 41 - HOYNINGEN-HUENE (C.B.J. von) - Gout and glycogen storage disease in preadolescent brothers.- Arch. Intern. Med., 1966, 118, 471-477.
- 42 - KAPLAN (M.) - Conduite à tenir devant une protéinurie chez l'enfant.- Cahiers du Collège de Méd., 1967, 8, 787-794.

- 43 - KELLEY (W.N.), GREENE (M.L.), ROSENBLUM (F.M.), HENDERSON (J.F.) and SEEGMILLER (J.E.) - Hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transferase deficiency in gout.- Ann. Intern. Med., 1969, 70, 155-206, 174 réf.-
- 44 - KERSLEY (G.D.) - Allopurinol in primary gout with and after the administration of uricosuric agents.- Ann. of the Rheum. Diseases, 1966, 25, 643-645.
- 45 - KINSEY (D.), WALTHER (R.), SISE (H.S.), WHITELAW (G.) et SMITHWICK (R.H.) - Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive patients.- Arthritis and Rheumatism, 1961, 4, 424.
- 46 - LABRUNE (B.), CARTIER (P.), HAMET (M.), BONNENFANT (F.), VELIN (J.), RIBIERE (M.) et MALLET (R.) - Encéphalopathie familiale avec hyperuricémie.- Presse Méd., 1968, 76, 2337-2340.
- 47 - LAC (Y. du) - Le rein des gouteux.- G. M. de France, 1970, 77, 4397-4404.
- 48 - LAGRUE (G.), CANLORBE (P.) et BUSUTTIL (R.) - Néphropathies apparemment primitives révélatrices d'une dyspurinie latente chez deux adolescents.- Ann. Péd., 1969, 45, 567-572.
- 49 - LAGRUE (G.) et MENARD (J.) - Rein et hyperuricémie.- Presse Méd., 1971, 79, 845-847.
- 50 - LAGRUE (G.), MENARD (J.), SAFAR (M.), SCHLOTTERER (P.) et MILLIEZ (P.) - Hyperuricémie provoquée par les diurétiques chez les sujets hypertendus. Traitement curatif et préventif par la benziodarone.- Presse Méd., 1971, 79, 849-852, 22 réf.-
- 51 - LATHEM (W.) and RODNAN (G.P.) - The demonstration of an alteration in renal urate transport in gout.- Arthritis and Rheumatism, 1961, 4, 425.

- 52 - LEGRAIN (M.) et FOGLIERINI (J.) - Les lithiases uriques "malignes" (formes anuriques).- Journal d'Urologie et de Néphrologie, 1961, 67, 32-40.
- 53 - LESCH (M.) and NYHAN (W.L.) - A familiar disorder of uric acid metabolism and central nervous system function.- Amer. J. Med., 1964, 36, 561.
- 54 - LOUYOT (P.), GAUCHER (A.) et MATHIEU (J.) - Etude du rein goutteux et déductions thérapeutiques.- J. Urol. et Néphrol., 1961, 67, 20-32.
- 55 - LOUYOT (P.), RAUCHER (G.), GAUCHER (A.), HURIET (C.) et PETTERSCHMITT (J.) - Le rein des goutteux.- XXXIVe Congrès Français de Méd., Lyon, 1963, 1 vol., Masson édit., 113-211, 295 réf.-
- 56 - MANIGAND (G.) - Traitement de la goutte.- Rev. du Prat., 1969, 19, 3797-3812.
- 57 - MARIE (J.), ROYER (P.) et RAPPAPORT (R.) - Hyperuricémie congénitale avec troubles neurologiques, rénaux et sanguins.- Arch. Fr. Péd., 1967, 24, 501-510.
- 58 - MILLIEZ (P.), LAGRUE (G.) et SAFAR (M.) - Les aspects médicaux trompeurs de la lithiase urique.- Entretiens de Bichat "Médecine", 1965, 393-398.
- 59 - MONTERA (H. de), ARDAILLOU (R.), GALLE (P.) et MICHIELSEN (P.) - Néphropathie métabolique de la goutte.- Congrès International de la Goutte et de la Lithiase Urique, Evian, 1964, 235-244.
- 60 - MUGLER (A.) - A propos de l'hérédité du syndrome oxalo-urique dans la lithiase oxalique.- Société de Médecine de Paris, 1971, 174, 28-37.
- 61 - MUGLER (A.), BLOCH (R.) et VOGT (R.) - Le rôle du rein normal et du rein pathologique dans la genèse de l'hyperuricémie.- Rein et Foie, Vit-

tel, 1965, 7, 175-188.

- 62 - MUGLER (A.) et FRIEDRICH (S.) - L'excrétion de l'acide urique chez l'hyperuricémique et le goutteux.- Sem. Hôp., 1956, 32, 1761-1768.
- 63 - MUGLER (A.), PERNET (J.L.), PERNET (A.) et FRIEDRICH (S.) - Le rôle du rein dans l'hyperuricémie d'après l'étude de 370 clearances de l'acide urique.- Rev. du Rhum., 1955, 22, 320-329.
- 64 - MUNCK (A.) - Die Niere bei Gicht - Beiträge zur Pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, 1966, 133, 409-429.
- 65 - NUGENT (C.A.), DIARMID (W.D.) and TYLER (F.H.) - Renal excretion of urate in patients with gout. - Arch. of Intern. Med., 1964, 113, 115-121.
- 66 - NUGENT (C.A.) and TYLER (F.H.) - The renal excretion of uric acid in patients with gout in non gouty subjects.- J. Clin. Invest., 1959, 38, 1890-1898.
- 67 - PAILLARD (F.), VERGER (D.) et LEROUX-ROBERT (C.) - Complications rénales de l'hyperuricémie.- Rev. du Prat., 1969, 19, 3759-3771, 18 réf.-
- 68 - PAULUS (H.E.), COUTTS (A.), CALABRO (J.J.) and KLINENBERG (J.R.) - Clinical significance of hyperuricemia in routinely screened hospitalized men.- J.A.M.A., 1970, 211, 277-281, 18 réf.-
- 69 - PODEVIN (R.), PAILLARD (F.), AMIEL (C.) et RICHET (G.) - Action de la benziodarone sur l'excrétion rénale de l'acide urique.- Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1967, 12, 361-367.
- 70 - POLONOVSKI (C.), LAPLANE (R.), GRAVELEAU (D.), BAHEUX (G.) et SIRE (M.C.) - Encéphalopathie et néphropathie métaboliques par hyperuricémie

congénitale.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1966, 117, 789-812.

- 71 - PRUNIER (Ph.) - Complications rénales de la goutte.- Presse Méd., 1967, 75, 139-141, 15 réf.-
- 72 - RAPADO (A.) - La maladie de la goutte. Analyse clinique de 300 cas de goutte.- Rein et Foie, 1968, 11, 63-92, 66 réf.-
- 73 - RICHEL (G.) - Acide urique et rein.- Méd. Mond., 1970, 61, 29-32.
- 74 - RICHEL (G.) et ARDAILLOU (R.) - Le rein du gouteux.- Rev. du Prat., 1962, 12, 1295-1309, 38 réf.-
- 75 - RICHEL (G.), ARDAILLOU (R.) et MONTERA (H. de) - Les complications rénales de la goutte.- Rein et Foie, 1963, 137-145.
- 76 - RICHEL (G.), ARDAILLOU (R.), MONTERA (H. de), SLAMA (R.) et BOUGAULT (Th.) - Etude de 31 cas de néphropathie associée à la goutte.- Presse Méd., 1961, 69, 644-649.
- 77 - RICHEL (G.), CROSNIER (J.), LAGRUE (G.), LE GRAIN (M.) MERY (J.Ph.) et HAMBURGER (J.) - Peut-on aujourd'hui se faire une idée claire des rapports entre la goutte et les néphropathies ? - Presse Méd., 1966, 74, 529-531.
- 78 - RICHEL (G.), MIGNON (F.) et ARDAILLOU (R.) - Goutte secondaire des néphropathies chroniques. - Presse Méd., 1965, 73, 633-638.
- 79 - RIESELBACH (R.E.), SORENSEN (L.B.), SHELP (W.D.) and STEELE (T.H.) - Diminished Renal Urate Secretion Per Nephron As a Basis for Primary Gout.- Ann. Intern. Med., 73, 359-366, 16 réf.-

- 80 - RYCKEWAERT (A.) - Valeur diagnostique de l'hyperuricémie.- Presse Méd., 1968, 76, 2319-2322, 53 réf.-
- 81 - RYCKEWAERT (A.), AUDEVAL (B.) et KUNTZ (D.) - De la maladie de Lesch et Nyhan à la goutte primitive.- Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1970, 15, 605-609, 15 réf.-
- 82 - RYCKEWAERT (A.), DRY (J.) et PAOLAGGI (F.) - Mécanismes théoriques de l'hyperuricémie. Principales causes d'hyperuricémie : dyspurie constitutionnelle, suralimentation, insuffisance rénale, hémopathies.- Rev. Rhum., 1966, 33, 138-144, 76 réf.-
- 83 - RYCKEWAERT (A.), DRY (J.) et PAOLAGGI (F.) - Les hyperuricémies. IX- Les méfaits de l'hyperuricémie. Sur le traitement de l'hyperuricémie.- Rev. Rhum., 1967, 34, 659-663, 21 réf.-
- 84 - RYCKEWAERT (A.) et KUNTZ (D.) - Signification biologique de l'hyperuricémie.- Rev. du Prat., 1969, 26, 3713-3731, 78 réf.-
- 85 - RYCKEWAERT (A.), PUEL (M.) et KUNTZ (D.) - La benzydaroné dans le traitement de fond de la goutte.- Thérap., 1971, 47, 371-377.
- 86 - RYCKEWAERT (A.), KÄHN (M.F.), FRÉNEAUX (B.) et SEZE (S. de) - La goutte féminine.- Sem. Hôp., 1964, 40, 1481-1487, 47 réf.-
- 87 - RYCKEWAERT (A.), LAGRUE (G.), SCHLOTTERER (P.), SAMARCO (P.) et MILLIEZ (P.) - Taux de l'uricémie chez les sujets atteints d'hypertension essentielle.- Rein et Foie, Vittel, 1966, 8, 99-108.
- 88 - SEEGMILLER (J.E.) et FRAZIER (P.D.) - Biochemical considerations of the renal damage of gout.- Ann. Rheum. Diseases, 1966, 25, 668-672.

- 89 - SEEGMILLER (J.E.), GRAYZEL (A.I.), HOWELL (R.R.) and PLATO (C.) - The renal excretion of uric acid in gout.- J. Clin. Invest., 1962, 41, 1094-1098.
- 90 - SERRE (H.) et SIMON (L.) - Les gouttes secondaires.- Rev. du Prat., 1969, 19, 3783-3794.
- 91 - SERRE (H.), SIMON (L.) et CLAUSTRE (J.) - Bilan du traitement de la goutte par les urico-éliminateurs et les urico-freinateurs (à propos de 450 cas).- Rev. de Méd., 1971, 7, 349-362.
- 92 - SMITH (J.F.) and LEE (Y.C.) - Experimental uric acid nephritis in the rabbit.- J. Exp. Med., 1957, 105, 615-622.
- 93 - STEELE (T.H.) - Evidence for altered renal urate reabsorption during changes in volume of the extracellular fluid.- J. Lab. Clin. Med., 1969, 74, 287-299, 38 réf.-
- 94 - STEELE (T.H.) and RIESELBACH (R.E.) - The renal mechanism for urate homeostasis in normal man.- Amer. J. Med., 1967, 43, 868-875.
- 95 - STEELE (T.H.) and RIESELBACH (R.E.) - The contribution of residual nephrons within the chronically diseased kidney to urate homeostasis in man.- Amer. J. Med., 1967, 43, 876-886.
- 96 - THOMAS (J.), DECHOSAL (J.), GIRARD (M.) et ABDOULKER (P.) - Etude des mucoprotéines sériques dans la lithiase rénale.- J. Urol. et Néphrol., 1960, 66, 679-692.
- 97 - THOMPSON (G.R.), DUFF (I.F.), ROBINSON (W.D.), MIKKELSEN (W.M.) and GALINDEZ (H.) - Long term uricosuric therapy in gout.- Arthr. Rheum., 1962, 5, 384-396.
- 98 - VERGER (D.), LEROUX-ROBERT (C.), GANTER (P.) et RICHET (G.) - Dépôts d'urate intrarénaux chez

les insuffisants rénaux chroniques hyperuricémiques.- J. Urol. et Néphrol., 1967, 73, 314-318, 22 réf.-

- 99 - YÜ (T.F.), BERGER (L.) and GUTMAN (A.B.) - Renal function in gout. Effect of uric acid loading on renal excretion of uric acid.- Amer. J. Med., 1962, 33, 829-844.
- 100 - YÜ (T.F.), BERGER (L.), STONE (D.J.), WOLF (J.) and GUTMAN (A.B.) - Effect of pyrazinamide and pyrazinoic acid on urate clearance and other discrete renal functions.- Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med., 1957, 96, 264-267.
- 101 - YÜ (T.F.) and GUTMAN (A.B.) - A study of the paradoxical effects of salicylate in low, intermediate and high dosage on the renal mechanisms for excretion of urate in man.- J. Clin. Invest., 1959, 38, 1298-1315.

